

ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ ПРИ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОМ/МУЛЬТИФОКУСНОМ РОСТЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сергей Владимирович Вторушин¹, Владимир Михайлович Перельмутер¹,

Елена Михайловна Слонимская², Марина Викторовна Завьялова¹

(¹Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, ректор – д.м.н., акад. РАМН, проф. В.В. Новицкий, кафедра патологической анатомии, зав. – д.м.н., проф. В.М. Перельмутер; ²НИИ Онкологии СО РАМН, г. Томск, директор – д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Е.Л. Чойнзонов, отделение общей онкологии, руководитель – д.м.н., проф. Е.М. Слонимская)

Резюме. Проведен анализ особенностей прогрессии при мультицентрическом/ мультифокусном раке молочной железы. В исследование включены 547 больных раком молочной железы в T₁₋₄N₀₋₃M₀ стадии. Выявлены различия в частоте возникновения местных рецидивов, регионарных и отдаленных метастазов у больных с множественным характером роста опухоли. Установлено, что количество квадрантов молочной железы, пораженных опухолью, является фактором, сопряженным с прогрессией заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, мультицентрический/ мультифокусный рост, опухолевая прогрессия.

THE FEATURES OF DIFFERENT FORMS OF TUMOR PROGRESSION IN MULTICENTRIC/ MULTIFOCAL GROWTH OF BREAST CANCER

S. V. Vtorushin¹, V. M. Perelmutter¹, E. M. Slonimskaya², M. V. Zavyalova¹

(¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk)

Summary. The analysis of progression features in multicentric/multifocal breast cancer has been conducted. The study included 547 patients with breast cancer of T₁₋₄N₀₋₃M₀ stage. There have been found the differences in the incidence of local recurrence, regional and distant metastases in patients with multicentric/multifocal types of tumor growth. It has been found that the number of quadrants of the breast, the affected with tumor, is a factor, associated with progression of the disease.

Key words: breast cancer, multicentric/multifocal growth, tumor progression.

До сих пор особо сложной задачей являются вопросы, касающиеся диагностики, выбора адекватного лечения и прогнозирования исхода заболевания при мультицентрическом/ мультифокусном раке молочной железы. В среднем эта форма роста опухоли наблюдается у 27-30% больных [3].

Сложность диагностики мультицентрического/ мультифокусного роста обусловлена тем, что мелкие фокусы опухоли часто не обнаруживаются в предоперационном периоде и выявляются только при тщательном морфологическом исследовании ткани удаленной молочной железы [3,10].

На сегодняшний день нет однозначных рекомендаций для оценки распространенности опухолевого процесса при множественном раке молочной железы. Согласно последней TNM-классификации (2003), в которой мультицентрический рост впервые нашел свое отражение, при оценке критерия T, в большей степени говорится о клинически выявленной мультилокальности и четко не определено, как учитывать случаи с наличием множественных фокусов опухоли, диагностированных при гистологическом исследовании. Для учета размера опухоли рекомендовано принимать во внимание наибольший опухолевый узел. В тоже время, ряд других исследователей считают необходимым оценивать совокупный размер всех выявленных узлов, поскольку это наиболее достоверно отражает объем опухолевого очага и повышает прогностическое значение данного параметра [8,9].

В литературе нет единого мнения о влиянии мультицентрического/ мультифокусного характера роста на исход заболевания. Большинство исследователей указывает на неблагоприятное значение мультицентрических форм в отношении прогноза рака молочной железы (РМЖ), при этом подчеркивая значимые различия в отношении позитивного статуса лимфатических узлов и в большей частоте рецидивов по сравнению с уницентрическими опухолями [4,5,7]. В тоже время, по данным Н.Н. Волченко (1999), частота лимфогенного и гематогенного метастазирования практически одинакова при уницентрическом и мультицентрическом раке [1]. В исследовании Gentilini O. с соавт. (2009) было показано, что мультицентрический/ мультифокусный

рост не оказывает самостоятельного прогностического значения на частоту возникновения локальных рецидивов. По данным авторов, большее значение в возникновении рецидивов определяет состояние регионарных лимфатических узлов, рецепторный статус опухоли и экспрессия онкобелка Her/2 neu [6].

Цель исследования: изучение различных форм опухолевой прогрессии при мультицентрическом/ мультифокусном росте рака молочной железы в сравнении с уницентрическим.

Материалы и методы

В исследование были включены 547 больных инвазивным раком молочной железы в стадии T2-4 N0-2 M0, находившихся на лечении в отделении общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН с 2000 по 2005 гг. Возраст больных был от 35 до 80 лет, средний возраст составил 52,9±9,6 лет. В предоперационном периоде 404 больных проводилась 2-4 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме CMF или FAC. Предоперационное лечение не назначалось 143 больным. Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии было выполнено 407 больным. В остальных 140 наблюдениях проведены органосохраняющие операции (радикальная или секторальная резекция молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией). В послеоперационном периоде 529 больных получили адъювантное лечение. В 188 случаях проводилось 2-6 курсов химиотерапии по стандартным схемам CMF или FAC, 46 больных получали только гормонотерапию. В 295 случаях проводилось комплексное лечение, в составе которого 220 больным назначалась лучевая терапия. Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Оценивалась ткань первичных опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы. Для выявления мультицентрического роста при гистологическом исследовании изучалась ткань молочной железы из четырех квадрантов (при радикальной мастэктомии) и ткань удаленного сектора (при органосохраняющих операциях). Материал обрабатывался по стандартной методике. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молоч-

ной железы» (ВОЗ, Лион, 2003). В зависимости от варианта роста опухоли все пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу вошла 441 больная с уницентрическим раком (УР). Вторую группу составили 106 больных с мультицентрическим/ мультифокусным ростом опухоли. При этом у 27 больных данный тип роста РМЖ был диагностирован на дооперационном этапе с помощью клинко-инструментальных методов (МРК). В 79 наблюдениях множественный характер роста обнаружен после гистологического исследования удаленной ткани молочной железы (МРГ). Срок наблюдения за больными составил 5 лет и более. Выполненная работа не ущемляла права и не подвергала опасности субъектов исследования в соответствии с требованиями биомедицинской этики, утвержденной Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской ассоциации (2000). От всех больных было получено информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistica 6.0». При анализе полученных данных были применены методы описательной статистики, дисперсионный анализ (среднее значение M , стандартное отклонение σ). Для расчета достоверности различий применялись непараметрический критерий «Хи-квадрат», использовался корреляционно-регрессионный анализ по Спирмену (коэффициент ранговой корреляции r). Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Очевидно, что у больных РМЖ после проведенного комбинированного лечения, на этапе динамического наблюдения возможны проявления различных форм прогрессии заболевания таких как: возникновение локальных рецидивов и/или отдаленных метастазов. Безусловно, наличие лимфогенных метастазов также является проявлением регионарной распространенности опухолевого процесса, но оно выявляется либо на момент постановки диагноза, либо после проведения морфологического исследования операционного материала.

Ранее нами было показано, что мультицентрический/ мультифокусный рост РМЖ ассоциирован с более высокой частотой лимфогенного метастазирования по сравнению с уницентрическим ростом [2]. Полученные результаты были также подтверждены и в данном исследовании (частота лимфогенных метастазов при УР – 48,2%, при МРК – 74,1%, при МРГ – 69,7%; $\chi^2 = 17,4$; $p=0,00016$). Кроме этого, при всех вариантах мультилокального роста РМЖ – в опухолевый процесс было вовлечено большее количество лимфатических узлов, в сравнении с группой больных, в которой рост опухоли был уницентрическим (МРК – $6,5 \pm 5,4$; МРГ – $6,6 \pm 6,1$ и УР – $4,1 \pm 4,5$; $F=6,7$; $p=0,001$).

При разных вариантах мультицентрического/ мультифокусного роста рака молочной железы проанализирована частота лимфогенного метастазирования в зависимости от количества квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс. Так, при МРК обнаружена корреляция между количеством пораженных квадрантов и возникновением лимфогенных метастазов ($r=0,44$; $p=0,02$), а при МРГ подобной связи не было ($r=-0,05$; $p=0,6$). Распределение больных в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов, количества вовлеченных квадрантов в опухолевый процесс и варианта множественного роста РМЖ представлено в таблице 1.

Результаты настоящего исследования показали, что возникновение локальных рецидивов опухоли также сопряжено с количеством квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс. Все наблюдения рецидивов заболевания возникли при поражении опухолью двух и более квадрантов ($\chi^2=4,9$; $p=0,02$). При этом локализация рецидива опухоли (в послеопераци-

Таблица 1

Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от количества квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс, при разных вариантах множественного роста РМЖ

Количество пораженных квадрантов молочной железы	Мультицентрический/мультифокусный рост Количество больных абс., (%)			
	МРК		МРГ	
	Статус лимфатических узлов			
	N0 (n=7)	N+ (n=20)	N0 (n=24)	N+ (n=55)
Один	6/13 (46,2%)	7/ 13 (53,8%)	4/20 (20%)	16/20 (80%)
Два и более	1/12 (8,3%)	13/12 (91,7%)	20/59 (33,8%)	39/59 (66,2%)
	$\chi^2=5,34$; p=0,02		$\chi^2=1,36$; p=0,24	

онном рубце или вне его зоны) не отличалась ($\chi^2=0,62$; $p=0,42$).

Крайне важным было ответить на вопрос: оказывает ли какое-либо влияние характер роста на развитие отдаленных метастазов. Отмечено, что имеется тенденция к меньшему количеству случаев с отдаленными метастазами при мультицентрическом росте, по сравнению с уницентрическим раком молочной железы (частота метастазирования при УР – 26,1%, при МРК – 14,8% и при МРГ – 17,7%; $p=0,06$).

Был проведен анализ частоты гематогенного метастазирования в зависимости от размеров первичного опухолевого узла и варианта роста РМЖ. Оказалось, что наиболее значимая корреляция размера опухолевого очага с частотой развития отдаленных метастазов наблюдается у больных с уницентрическим ростом новообразования и при МРК (соответственно: $r=0,18$; $p=0,00009$ и $r=0,43$; $p=0,02$). У больных с МРГ аналогичной зависимости не выявлено ($r=0,2$; $p=0,06$).

Зависимость частоты гематогенного метастазирования от исходной распространенности процесса наблюдалась только при уницентрическом РМЖ. Частота возникновения отдаленных метастазов возрастала по мере увеличения стадии заболевания ($\chi^2=30,0$; $p=0,00001$).

У больных с МРК было обнаружено, что частота возникновения отдаленных метастазов сопряжена с количеством квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс. Подобной связи не отмечено у больных с множественным ростом опухоли, обнаруженном при гистологическом исследовании (табл. 2).

Несмотря на то, что изучаемые формы прогрессии выявлены у больных в разные интервалы времени,

Таблица 2

Частота гематогенного метастазирования в зависимости от количества квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс при мультицентрическом/ мультифокусном росте рака молочной железы

Количество пораженных квадрантов	Мультицентрический/мультифокусный рост Количество больных абс., (%)			
	МРК		МРГ	
	M_0 (n=23)	M_1 (n=4)	M_0 (n=65)	M_1 (n=14)
Один	13/13 (100%)	0	17/20 (85%)	3/20 (15%)
Два и более	10/14 (71,4%)	4/14 (28,6%)	48/59 (81%)	11/59 (19%)
	$\chi^2=4,3$; $p=0,03$		$\chi^2=0,0$; $p=0,7$	

нами был проведен анализ наличия и проявления возможных их сочетаний у больных с разными вариантами роста РМЖ (табл. 3). Показано что, только регионарная распространенность опухолевого процесса, проявляющаяся наличием метастатически измененных лимфатических узлов (N+M0R-) наиболее часто наблюдалась у больных с разными формами мультицентрического/

Сочетание разных форм прогрессии при уницентрическом и мультицентрическом/мультифокусном раке молочной железы

Форма прогрессии	Форма роста РМЖ Количество больных абс., (%)			
	УР (n=441)	МРК (n=31)	МРГ (n=75)	Множественный рост, общая группа (n=106)
	1	2	3	4
Отсутствие прогрессии (N0M0R-)	166 (37,6%)	7 (22,5%) $p_{1-2}=0,04$	24 (32,1%) $p_{1-3}=0,16$	31 (29,3%) $p_{1-4}=0,04$
Лимфогенные метастазы (N+M0R-)	124 (28,1)	16 (51,6%) $p_{1-2}=0,04$	37 (49,3%) $p_{1-3}=0,0002$	53 (50%) $p_{1-4}=0,000$
Гематогенные метастазы (N0M1R-)	27 (6,1%)	0	0	0
Рецидивы (N0M0R+)	24 (5,4%)	0	0	0
Рецидивы и лимфогенные метастазы (N+M0R+)	12 (2,7%)	4 (12,9%) $p_{1-2}=0,0012$	0	4 (3,7%) $p_{1-4}=0,35$
Гематогенные и лимфогенные метастазы (N+M1R-)	58 (13,3%)	2 (6,4%) $p_{1-2}=0,13$	10 (13,3%) $p_{1-3}=0,5$	12 (11,3%) $p_{1-4}=0,31$
Рецидивы и гематогенные метастазы (N0M1R+)	11 (2,5%)	0	0	0
Рецидивы, лимфогенные и гематогенные метастазы (N+M1R+)	19 (4,3%)	2 (6,4%) $p_{1-2}=0,25$	4 (5,3%) $p_{1-3}=0,34$	6 (5,7%) $p_{1-4}=0,22$

мультифокусного роста. В то же время, наличие только локализованного опухолевого очага в ткани молочной железы (N0M0R-) было более характерным для больных с уницентрическим ростом. Необходимо отметить, что в группе больных с мультицентрическим/ мультифокусным раком молочной железы не было случаев только с рецидивами заболевания (N0M0R+) или с изолированным гематогенным метастазированием (N0M1R-). При уницентрическом росте РМЖ данные варианты сочетания прогрессии отмечены в 5,4% и 6,1% наблюдений

ЛИТЕРАТУРА

1. Волченко Н.Н. Первично-множественный рак молочной железы // Российский онкологический журнал. – 1999. – №2. – С.9-11.
2. Вторушин С.В. и др. Мультицентрический/ мультифокусный рак молочной железы со скрытым клиническим течением // Вопросы онкологии. – 2009. – Т.155. №1. – С.38-41.
3. Керимов Р.А. Мультицентрический рак молочной железы: особенности течения, результаты терапии, прогноз // Маммология. – 2006. – №2. – С.32-36.
4. Рак молочной железы / Под ред. Н.Е.Кушлинского, С.М.Портного, К.П. Лактионова. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 480 с.
5. Cowen D., et al. Local and distant recurrence after conservative management of "very low- risk" breast cancer are

dependent events: a 10-year follow-up // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – Vol. 41. №4. – P.801-807.

6. Gentilini O., Botteri E., Rotmensz N., et al. Conservative surgery in patients with multifocal/ multicentric breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 2009. – Vol. 113. №3. – P.577-583.
7. Holland R. Multifocality and multicentricity of breast cancer // Acta. chir. aust. – 1997. – Vol. 3. – P.132-133.
8. Hollenbeck S.T., Cellini C., Christos P., et al. Breast Cancer in Patients With Residual Invasive Carcinoma is More Accurately Staged With Additive Tumor Size Assessment // Annals of Surgical Oncology. – 2004. – №11 – P.59-64.
9. Nathan J., Boyages J. Multifocal and Multicentric Breast Cancer: Does Each Focus Matter? // Journal of Clinical Oncology. 2005. – Vol. 23. №30. – P.7497-7502.
10. Rosen P.P. Breast Pathology. – Philadelphia, 2001. – 1004 p.

Информация об авторах: 634050 г. Томск, Московский тракт 2, кафедра патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, тел. (3822) 528-339, e-mail: wtorushin@rambler.ru, Вторушин Сергей Владимирович – доцент, к.м.н.; Перельмутер Владимир Михайлович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Слонимская Елена Михайловна – руководитель отделения, профессор, д.м.н.; Завьялова Марина Викторовна – профессор, д.м.н.

© АХМЕДОВ В.А., БУДЫЛГИН А.Л., ДОЛГИХ В.Т. – 2011
УДК 616.37-036.1-072:577.152.3

УЧАСТИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА

Вадим Адильевич Ахмедов, Антон Леонидович Будылгин, Владимир Терентьевич Долгих (Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н. проф. В.Т. Долгих)